

真菌性肺炎の実験的研究

第2篇 病変と菌量との関係並びに血液、
組織内 B_2 量の病因的意義*

下平 英一郎

札幌医科大学小児科学教室 (主任 南浦教授)

Experimental Studies on Mycotic Pneumonia

II. The Relation Between the Intensity of the Pathological Changes Induced and the Quantity of Candida Recovered and the Meaning of V- B_2 in Blood and Tissues in Pathogenesis

By

EIICHIRO SHIMODAIRA

Department of Pediatrics, Sapporo University of Medicine

(Chief: Prof. K. MINAMURA)

さきに私は幼若家兎の気管内に *C. albicans* (*C. alb.*) 及び *Candida tropicalis* (*C. trop.*) を注入した場合、単独注入群と比べて、SM, CM, AM 併用群では病変が早期に出現し、しかも増殖炎に滲出炎を合併し、さらには乾酪性肺炎様の像を呈する事実を発表した。

抗生物質の普及に伴なつて、モニリヤ症発生の増加が報告され、一般に病原性の少ない *Candida* が病原性を發揮するために抗生物質が如何なる意義を有するかは諸家により最近検討を加えられているが、その原因の一つに抗生物質使用の結果、ビタミン B_2 を産生する細菌叢が抑制され、この B_2 欠乏により栄養障害を来し、組織抵抗が減弱するために、体内侵襲を容易ならしめるといふビタミン B_2 欠乏症を原因となす説がある¹⁾⁻³⁾。

よつて、私は正常幼若家兎の血液中ビタミン総 B_2 量、SM 注射後における血液中ビタミン総 B_2 量、さらには *C. alb.* 注入後における血液肺並びに肝組織のビタミン総 B_2 量の変動を測定した。

なお、私は *C. alb.* を気管内注入せる場合、肺の病理像の輕重が注入せる *C. alb.* の菌量の多寡と如何なる関係があるか、さらにまた *C. alb.* を気管内に注入せる場合に、汎発性モニリヤ症が惹起せられているや否やについて実験を行つた。

ビタミン B_2 定量実験

1. 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料： 体重 10 kg 前時の正常なる家兎の対照群

SM, CM 授与の家兎群及び SM, CM 授与処置後, *C. alb.* 注入家兎群のそれぞれの血液、肺、肝組織である。

2) 実験方法： 前記実験材料に対して、藤田⁴⁾ によるルミフラビン螢光法でビタミン総 B_2 量を定量した。

なお、SM 授与は体重 1.0 kg に対して、SM 20.0 mg を注射、CM 授与は 50.0 mg を経口授与し、何れも 10 日間行つた。

2. 実験成績

第1表の如くである。

即ち、血液中総 B_2 量は動物の個体により差異は認められたが、SM 注射後、SM 注射後 *C. alb.* 注入後の血液総 B_2 量には未処置のそれと何等差異は認められなかつた。

また肺並びに肝組織 B_2 についても個体の差は認められるが平均値について見た場合、SM 注射処置群及び SM 注射処置後 *C. alb.* 注入群の B_2 含量には変動を認めなかつた。

菌量と病理組織像との関係

1. 実験材料並びに実験方法

1) 実験材料： 菌株は東大小児科学教室より贈与を受けた *C. alb.* を使用し、動物は体重、1.0 kg 前後の幼若家兎を使用した。

2) 実験方法： 家兎に AM を体重 1.0 kg に対し 25.0 mg

* 本論文の要旨は第7回北日本小児科学会で報告した。

第 1 表 ビタミン B₂ 定量1. 血液 [総 B₂ r %]

処 置	番 号				
	SS 38	SS 25	SS T2	SS 1	SS 9
未 処 置	22.5	32.5	18.0	17.0	19.3
ストレプトマイシン注	23.8	30.6	17.0	15.3	16.2
C alb. 注入	21.9	32.5	14.0	16.3	18.3

処 置	番 号			
	SCB 3	カ C 1	ア C 1	SCB 1
未 処 置	17.0	15.8	13.6	20.8
クロロマイセチン投与	19.0	13.6	11.3	19.6
C. alb. 注入	18.0	15.5	12.7	21.2

2. 肺 臓 [総 B₂ r %]

処置	番 号					
	L 1	L 2	L 3	L 6	L 11	平 均
未処置	570	695	850	620	534	654

処 置	番 号					
	LS 1	LS 3	LS 7	LS 8	LS 11	平 均
S M 注	575	813	700	520	724	666

処 置	番 号					
	SS 38	SS 25	SST 2	SS 1	SS 9	平 均
SM 注後 CA 注	540	840	510	734	631	651

3. 肝 臓 [総 B₂ r %]

処置	番 号					
	H 1	H 2	H 3	H 6	H 7	平 均
未処置	2,110	2,015	1,970	2,650	2,340	2,217

処置	番 号					
	LS 1	LS 3	LS 7	LS 8	LS 11	平 均
SM 注	2,188	1,875	2,125	2,413	2,650	2,250

処 置	番 号					平 均
	SS 38	SS 25	SST 2	SS 1	SS 9	
SM 注後 CA 注	2,406	1,750	1,990	2,320	2,720	2,237

を連続投与し、10 日目に C. alb. を気管内に注入せしめた。即ち、気管支切開術を行い、カニューレで生理的食塩水 1.0 cc に対して C. alb. を 1.0 Öse の割合に、体重 1.0 kg に対して 2.0 cc を確実に注入しめた。

しかして、10 日の後、屠殺を行い、肺臓の肉眼的に病変の強い部分と、比較的軽度のもの、ないしは全く健康的に見える部分の三者に、区分して各切片の 0.5 g を磨砕しつつ、生理的食塩水 10.0 cc を加え、3,000 廻転 5 分間遠心沈澱を行い、各試験管より 1.0 cc をとり、生理的食塩水にて、10

倍、100 倍、1,000 倍……と 10 倍遞減稀釈を行つた。次にそれ等より 10 白金耳をとり、Sabouraud 寒天培地に 37.0 °C、24 時間培養し、コロニー総数の極めて多数なるもの⁺⁺、比較的数なるを⁺、10 以下を⁺、全然認められないものを⁻とした。しかして、本培養実験とその組織学的病変とを比較した。

2. 実験成績

1) 組織の稀釈倍数による培養実験成績の詳細は第 2 表の如くである。

第 2 表

群 別	番 号	倍 数 稀 釈						
		10	100	1,000	10,000	100,000	1,000,000	10,000,000
第 1 群	MA 2	++	++	++	++	+	+	+
	MA 3	++	+	+	+	-	-	-
	MA 4	+	+	-	-	-	-	-
第 2 群	MA 5	++	++	+	+	+	-	-
	MA 6	++	+	+	-	-	-	-
	MA 7	+	+	+	-	-	-	-
第 3 群	MA 15	++	++	++	+	+	+	-
	MA 16	+	+	+	-	-	-	-
	MA 17	+	-	-	-	-	-	-
第 4 群	MA 18	++	+	-	-	-	-	-
	MA 19	+	+	+	-	-	-	-
	MA 20	+	-	-	-	-	-	-

第 3 表 Candida albicans の AM 併用群

屠殺日	剖検番号	検索部位	肺										臓										血気充満出血	
			滲出炎										結節形成 (増殖炎)											
			病変程度	漿液	纖維素	白血球	大滲出細胞	巨細胞	淋巴球	類淋巴球	乾酪変性	結合織	病変程度	類上皮細胞	巨細胞	淋巴球	類淋巴球	乾酪変性	結合織	銀纖維	白血球			
十日目	MA 2	下葉	++~+++	-	-	+	++~+++	-	+	-	-	++~+++	++	+	+	+	-	+	(-) -	+	+	+		
	MA 3	上葉	±	-	-	±	+	-	-	±	-	±	-	-	-	-	-	(-) -	-	-	±			
	MA 4	〃	±	-	-	±	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	(-) -	-	+	+	+		
	MA 5	下葉	++	-	-	+	++~+++	-	+	+	-	+++	+++	+	+	+	-	+	(-) ±	-	-	±		
	MA 6	上葉	±~+	-	-	-	+	-	-	-	-	±~+	+	-	+	±	-	-	(-) -	-	-	±		
	MA 7	〃	±	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	(-) -	-	±	+	+		
	MA 15	肺門部	++	-	-	+	-	-	-	-	-	++~+++	+++	±	+	±~+	-	±~+	(-) -	-	-	++		
	MA 16	上葉	+	-	-	-	+	-	-	-	-	++~+++	++	±	±	±	-	+	(-) -	-	-	±		
	MA 17	〃	±	-	-	-	±	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	(-) -	-	±	±	+		
	MA 18	肺門部	+	-	-	±	-	-	-	-	-	++	++	+	±	+	-	+	(-) -	-	±	±	+	
目	MA 19	上葉	±	-	-	±	-	-	-	-	-	+	+	-	±	±	-	-	(-) -	-	±	±	+	
	MA 20	〃	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	±	-	±	±	-	-	(-) -	-	-	±		

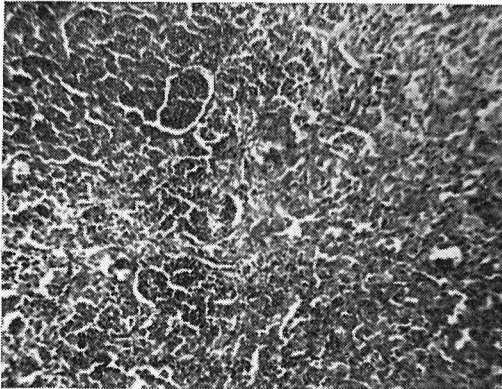
即ち、4 群に大別し、各群はそれぞれ同一肺臓標本であり、MA 2, MA 5, MA 15, MA 18 は肉眼的に変化の強かつた病巣であり、他は肉眼的に病変の弱かつた部分である。

2) 病理組織学的所見： 各群の病理組織学的所見の詳細は第 3 表の如くである。

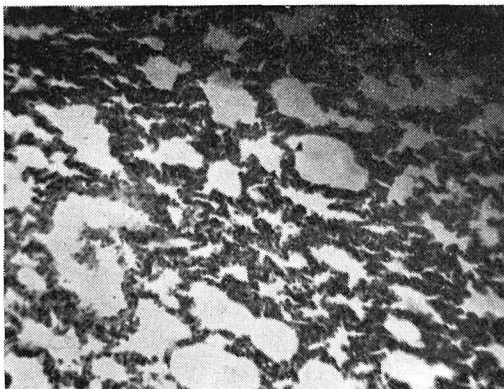
剖検番号 MA 2, MA 3, MA 4, を抽出して、その特徴の概略を説明すれば、MA 2, MA 3, MA 4, とともに同一肺臓標本にて、肉眼的に最も変化の強かつたのが MA 2, であり、次に MA 3, MA 4 と変化が弱かつた組織である。MA 2 は 10,000,000 倍稀釈にまで陽性を示し、MA 3 は 10,000 倍稀釈にまで陽性を呈し、MA 4 は 100 倍まで陽性であつた。次にこれ等倍数稀釈培養を行つたものの病理組織学的所見の特徴につき述べる。

剖検番号 MA 2 第 1 図

広汎な滲出性病巣と、増殖性病巣とがあり、増殖性変化は滲出性病巣の間隙を埋めている。その中には、カタル性変化を起した気管支を含む。滲出性変化の構成細胞は強く変化し、且つ萎縮に陥つた単核細胞が主体である。増殖性変化は肺胞及び胞隔における類上皮細胞が主体である。



第 1 図



第 2 図

病巣の周囲にある胞隔は肥厚性で、円型細胞の滲潤をうけた大滲出細胞がある。

剖検番号 MA 3 第 2 図

弱い充出血があり、軽度の大滲出細胞の滲出による滲出炎と、胞隔の肥厚が病巣の主体である。本症に特異な病変は認められない。

剖検番号 MA 4

これも MA 3 に同じ変化で特異な強い病変は認められない。

剖検番号 MA 15

病巣の主体は強い増殖炎で主要な構成細胞は類上皮細胞である。その変化は極めて均質性であつて、一つの病巣内における強弱は著明でない。その周囲には大滲出細胞を主体とする軽度の滲出炎を伴なっている。病巣内に埋没された気管支に、カタル性変化を認める。

剖検番号 MA 16

増殖炎が主体であるが、MA 15 よりやや弱く且つ滲出炎も軽微である。

剖検番号 MA 17

増殖炎巣も極めて軽微である。

C. alb. 接種家兎の血液並びに肺臓以外の臓器の培養実験

実験材料は前述に同じく、実験方法は Sabouraud 寒天培養地に C. alb. 接種家兎を 10 日目即ち屠殺日に、心臓穿刺により血液を採取し、培養を行つた。実験成績は 12 例の全例に陰性であつた。

なお肺組織以外の肝、腎、胸組織においても培養を行つたが、全例に陰性であつた。

総括並びに考按

Lih (1950)⁷⁾ はシロネズミに B₂ の少ない食餌を与え、(0.05 mg/cc) 且つこれに、Penicillin (PN) SM, AM, Tera-mycin (TM), CM 等を与えて、肝臓の B₂ を検した結果、何れも 1.2~1.3 mg/cc の範囲内であつて、対照の 1.1 mg/cc に比べて殆ど差のないことを認めた。即ち、抗生物質を使用しても肝臓の B₂ には変化がないと述べた。山田⁸⁾ によれば、SM 経口投与では 5 日以上実施しても、体内 B₂ の変動はないという。

即ち、動物はシロネズミで対照の肝臓総 B₂ 量は、1,808 r %, SM 投与では 1,909 r % である。肺臓では対照群は 237 r %, SM 投与群では 218 r % である。血中総 B₂ 量は人間について測定し、何れも B₂ 減少を認めずとしてある。この原因については、SM の経口投与が体内に吸収され難いためであろうといっている。

久保等⁷⁾は人本において、AM, TM, CM, SM の経口投与実験を行い、AM, TM, CM に血中 B_2 の減少を認めるが、SM では減少を認めずと報告している。

青山等⁸⁾は家兎について肺臓では対照群 791 r % 総 B_2 量, SM 投与後 10 日目の 790 r %, 肝臓では対照群 2,347 r %, SM 投与後 10 日目の群では 2,637 r % と、SM 投与による減少を認めていない。

こた実験的汎モニリヤの臓器について、総 B_2 量 r % は変化なしとしている。

翻つて、私の実験においても、未処置の血中、総 B_2 量は SS 38 を例としても、22.5 r %, それに SM 注 10 日間行つた際に 23.8 r %, さらに C. alb. を注入し、SM 併用 10 日間では 21.9 r % であつた。

また CM 投与群でも同様総 B_2 量の減少認めなかつた。さらにまた、臓器においも、肺臓の対照群平均 654 r %, SM 投与群 666 r %, C. alb. に SM 併用群では 651 r % であり、対照群平均に比して、総 B_2 量の減少はなかつた。肝臓の対照群平均は 2,217 r %, SM 投与群 2,250 r %, C. alb. に SM 併用群では 2,237 r % であり、対照群平均に比して総 B_2 量の減少は認めなかつた。

抗生物質投与により腸内の B_2 を合成する細菌叢が抑制もしくは破壊されて、 B_2 産生能力が低下しても、本実験の如く、経過が短時日であれば、肝臓その他体内に蓄積されている B_2 が代償して、全体的には著明な減少を見ないのではないかと考えられる。

本実験において B_2 の減少を認めないのかかわらず、病理組織学的に、抗生物質投与の例において強変を来したのは、抗生物質投与による B_2 減少を主因としたのではなく、美甘⁹⁾、Moore¹⁰⁾ 等の唱える如く、抗生物質自体が直接に Candida の發育を促進せしめる如く考えられる。

青山等⁸⁾はまた、マウス 4 群に分ち、1 群を対照群として、他に B_1 , B_2 各型の注射を行つた群として、5 日後に C. alb. を腹腔内に注射し、各群 6 例の実験において、ビタミン B_1 及び B_2 各型投与群に、むしろ死亡例の多い報告をなして、 B_1 , B_2 を与えることが悪影響を及ぼす実験結果を得た。換言すれば B_2 が体内に充分であるということが Candida の發育の好条件で、症状を増悪するとも考えられ、少なくとも B_2 が減少してもその発病機序には関係のないように考えられる。

山田⁶⁾は腸内細菌叢が SM 投与によつては減少するものを認め、それにもかかわらず、総 B_2 量は減少せず、AM 投与によつては腸内細菌叢は投与前に比較して同様か、または増加しているものが多く、しかも総 B_2 量は減少している事実により、AM 投与時の B_2 減少は腸管内 B_2 合成の減少によるものとは考え難いと述べている。

Leitner²⁾、Biermann³⁾ 等も腸内細菌叢にのみ原因を求めることに疑いを持つている。

本実験においては、抗生物質投与により総 B_2 量は減少せず、少なくとも本実験においては真菌性肺炎の発生機序として、 B_2 減少は主役を演じていない結果を得た。しかしながら、本実験より離れて、既に B_2 欠乏状態にある生体が、抗生物質の長期治療を受けた際には、組織の減弱があるので、C. alb. の侵襲も活発化し、症状増悪することも考えられる。

菌量と病理組織像との関係については、カニューレにより一定の位置方向に C. alb. の集中注入を実施した際、下葉部もしくは肺門部に強い病変を来した。この強変部と同一肺臓の肉眼的に変化の弱い部分とを稀釈倍数培養を行つた処、第 2, 3 表に示す如く病理組織学的に強い変化を示す標本では、その部分の組織の菌量の稀釈倍数係も、より上昇した。これは菌量の多寡により、病変の強弱があることを示したと同時に C. alb. により惹起された病変であることを再確認された。

実験的に家兎の気管内に C. alb. を注入して生ずる肺の病変は、その広さ、程度に相当の個体差が見られるというが、岸川¹¹⁾は、これは個体による感受性の相違によるよりも、注入後、菌が略出される程度の相違にその原因を考え、菌液に粘稠性をもたせて注入せる場合には高度且つ広範囲の病変を形成せしめ得たという。

この事実と私の実験から、病変の強弱に菌量の多寡が関係することが立証される。

一方、抗生物質併群の病理像は、対照群である非投与例に比して、増殖炎巣の変化に加うるに必ず滲出炎を伴なっている。またたとえ注入せる菌量が僅少であつても、本実験に見られた如く、抗生物質 (AM) 併用群では、程度の差こそあるが、必ず滲出炎を伴なっている。

これを要するに、菌量の多寡によりその病変の強弱は認められるが、抗生物質投与群では必ず滲出炎を伴う事実は、肺モニリヤ症の病変が抗生物質投与により、組織像の特徴ある変化を来す事実を知つた。

最後に気管内注入せる C. alb. が流血中に出現し、汎発性病変は惹起するや否や問題である。私どもの実験においては、血液中でも、さらに肝臓、腎臓、脳組織等にも C. alb. を確認し得なかつた。岸川は犬の気管内に注入せる時に、腎、心、脳などに血管系と関係を有する膿瘍を形成することから、大部分血管内に流入すると発表しているが、私の実験では、少なくとも実験的に肺に真菌性肺炎を起せしめた場合には、汎発性のモニリヤ症は起し得なかつた。

結 論

C. alb. 気管内注入家兎の組織像と注入せる菌量との関係进行研究し、SM 投与によるビタミン B₂ を定量し、あわせて血液並びに他臓器の培養を行つた。

1) ビタミン B₂ は対照群に比して、SM 投与群及び C. alb. に SM 併用群ともに血液、肺肝組織に著明の総 B₂ 量 $r\%$ の減少はなかつた。即ち、本実験において、ビタミン B₂ 減少が C. alb. の発症を招来したものではなく、抗生物質自体が主因をなす如く考えられる。

2) 倍数稀釈培養により菌量の多寡が病像の強弱に比例する事を知り、C. alb. により病変形成を招来せることを再確認した。

3) 血液その他の臓器培養では陰性であつて、本実験では C. alb. が血行性に浸蝕していないことを立証した。

稿を終るにのぞみ本研究に種々御援助を賜つた本学病理

学教室塚田助教授に深甚の謝意を表す。

(昭和 31. 3. 16 受付)

文 献

- 1) Harris, H. J.: J. A. M. A. **142**, 161 (1950).
- 2) Leitner, Z. A.: Brit. Med. **1**, 491 (1950).
- 3) Biremann, H. R. & Jawetz, E.: J. Lab. & Clin. Med. **37**, 394 (1951).
- 4) 藤田: ビタミン **2**, 254 (1950).
- 5) Lih, H.: J. Nut. **45**, 143 (1951).
- 6) 山田: 日新医学 **42**, 93 (1955).
- 7) 久保・二宮: 日本臨床 **13**, 9 (1955).
- 8) 青山: 日本医事新報 **1606**, 24 (1955).
- 9) 美球: 日本臨牀 **10**, 11 (1952).
- 10) Moore, M.: J. Lab. & Clin. Med. **37**, 703 (1951).
- 11) 岸川: 日本臨牀 **13**, 199 (1955).

Summary

This report is concerned with the study of the relation between severity of the pathological changes induced, and the quantity of candida recovered, from lung tissues of experimental animals. In addition VB 2 in blood stream and other tissues were determined quantitatively in the rabbits inoculated with candida and streptomycin.

The data obtained were as follows:

1) In regards to the VB 2 quantity in blood stream and other tissues, there was no notable deficiency of VB 2 in the experimental animals, and no difference was seen as compared with control group. In other words it was determined that the pathological changes were caused mainly by antibiotics and that VB 2 deficiency plays no important part in these changes.

2) Experiments in which the amount of Candida in the lungs was determined culturally and quantitatively, revealed that the intensity of the pathological changes decreased or increased with the candida count.

3) Since from blood and other tissues of experimental animals no candida was recovered, it may be said that no hematogenic infection occurred in these animals.

(Received March 16, 1956)